

US equivalents -
4,433,150
+ 4,505,916

⑬  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication: **0031 753**
A1

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt: **80401788.7**

⑳ Date de dépôt: **12.12.80**

⑥ Int. Cl.³: **C 07 D 401/06, C 07 D 401/14,**
C 07 D 409/14, A 61 K 31/47
// C07D211/34

③① Priorité: **21.12.79 FR 7931396**

④③ Date de publication de la demande: **08.07.81**
Bulletin 81/27

④④ Etats contractants désignés: **BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE

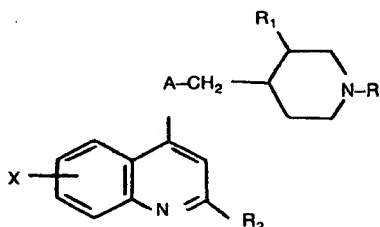
⑦① Demandeur: **PHARMINDUSTRIE, 35 Quai du Moulin de**
Cage, F-92231 Gennevilliers (FR)

⑦② Inventeur: **Champseix, Alain André, 15, rue Clémenceau,**
F-91406 Orsay (FR)
Inventeur: **Le Fur, Gérard Roger, 35, rue du Progrès,**
F-92350 Plessis Robinson (FR)
Inventeur: **Renault, Christian Louis Albert, 17 bis, Allée**
Réaumur, F-95150 Taverny (FR)

⑦④ Mandataire: **Houssin, Jean, P.C.U.K. - Produits**
Chimiques Ugine Kuhlmann Service Propriété
Industrielle Tour Manhattan - Cedex 21, F-92087 Paris La
Defense 2 (FR)

⑤④ Nouveaux dérivés de la (pipéridyl-4)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone, produits intermédiaires et procédés pour leur préparation, et leur utilisation comme médicaments.

⑤⑦ Composés, utiles comme médicaments, de formule:



(I)

dans laquelle R est hydrogène, alkyle, alcényle ou arylalkyle, R₁ est hydrogène, alkyle ou alcényle, R₂ est hydrogène, alkyle, arylalkyle, phényle, pyridyle, thiényl ou phényle substitué, X est hydrogène, halogène, alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, amino ou amino substitué par un ou deux groupes alkyle, et A représente un groupe CO ou CH₂.

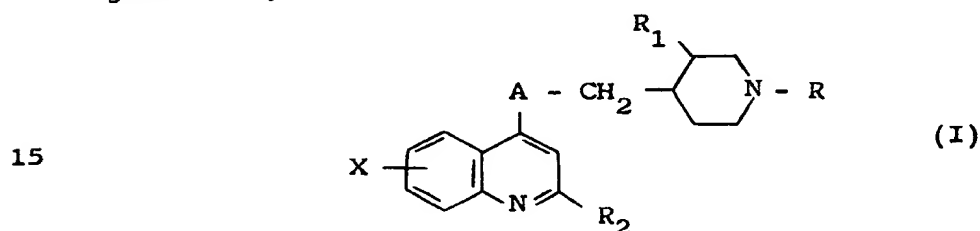
EP 0 031 753 A1

BEST AVAILABLE COPY

Nouveaux dérivés de la (pipéridyl-4)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone, produits intermédiaires et procédés pour leur préparation, et leur utilisation comme médicaments

5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la (pipéridyl-4)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone utilisables comme médicaments ou comme produits intermédiaires pour la fabrication de médicaments.

10 Ces dérivés peuvent être représentés par la formule générale :



20 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe alcényle ayant 3 ou 4 atomes de carbone, un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe aryl-alkyle, en particulier phénylalkyle, dont la partie alkyle comporte 1 ou 2 atomes de carbone,

25 R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alcényle ayant 2 à 4 atomes de carbone,

30 R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe arylalkyle, en particulier phénylalkyle, dont la partie alkyle comporte 1 ou 2 atomes de carbone, un groupe phényle, pyridyle ou thiényle, ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène (chlore, fluor, brome, iode), les groupes alkyle, alcoxy et alkylthio
35 ayant 1 à 4 atomes de carbone, le groupe trifluorométhyle,

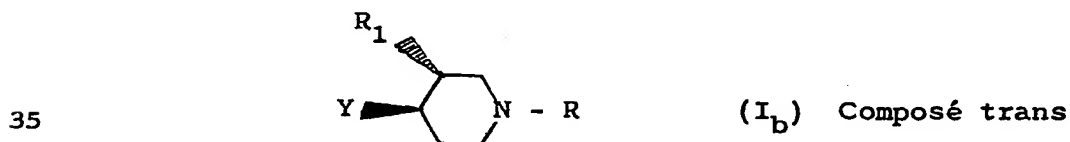
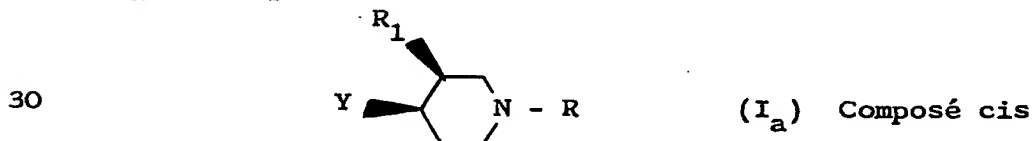
le groupe nitro et le groupe amino, ce dernier étant éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 2 atomes de carbone,

5 X est fixé en position 5, 6, 7 ou 8 sur le cycle de la quinoléine et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène (chlore, fluor, brome, iode), un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro ou un groupe amino, ce
10 dernier pouvant être substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 2 atomes de carbone,

A représente un groupe CO ou un groupe CH₂.

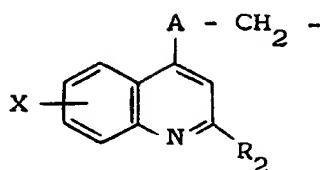
15 Dans la formule (I) ci-dessus, R₂ est de préférence un groupe phényle ou phényle substitué.

Lorsque R₁ n'est pas l'atome d'hydrogène, la molécule des composés de formule (I) comporte deux atomes
20 de carbone asymétriques et donc, pour une signification donnée de R, R₁, R₂, A et X, il y a deux diastéréoisomères, dénommés respectivement composé cis et composé trans selon que le groupe R₁ et le groupe fixé en position 4 sur le cycle pipéridinique sont en position cis ou en position
25 trans l'un par rapport à l'autre. Ces deux diastéréoisomères peuvent être représentés schématiquement par les formules (I_a) et (I_b) suivantes :



formules dans lesquelles Y représente le groupe :

5



10

A chaque diastéréoisomère correspond un racémique et deux énantiomères, chaque énantiomère correspondant à une configuration absolue déterminée des carbones en positions 3 et 4 du cycle pipéridinique.

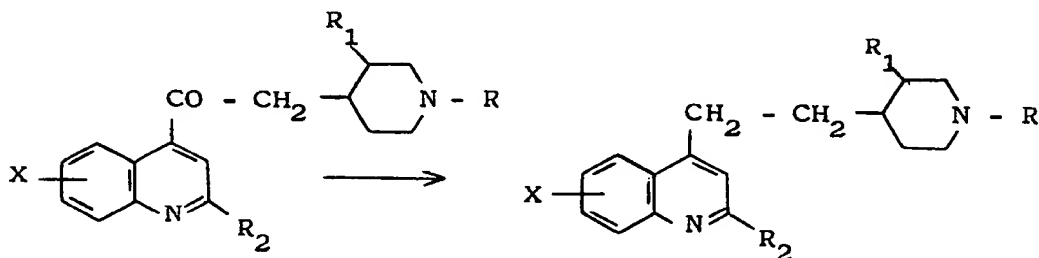
15

Les divers isomères signalés ci-dessus font partie de l'invention, de même que les sels d'addition des composés répondant à la formule globale (I) avec les acides minéraux ou organiques.

20

Les composés de formule générale (I) pour lesquels A représente le groupe CH_2 peuvent être préparés par réduction des produits correspondants de formule générale (I) pour lesquels A représente le groupe CO , selon le schéma réactionnel suivant :

25



30

Pour cette réduction on utilise des méthodes, connues en soi, qui permettent de transformer un groupement CO en groupement CH_2 , par exemple celles décrites par R.B. WAGNER et H.D. ZOOK (Synthetic Organic Chemistry, p.5, J. WILEY and SONS - 1953). On utilise avantageusement comme agent réducteur l'hydrate d'hydrazine en présence d'un hydroxyde de

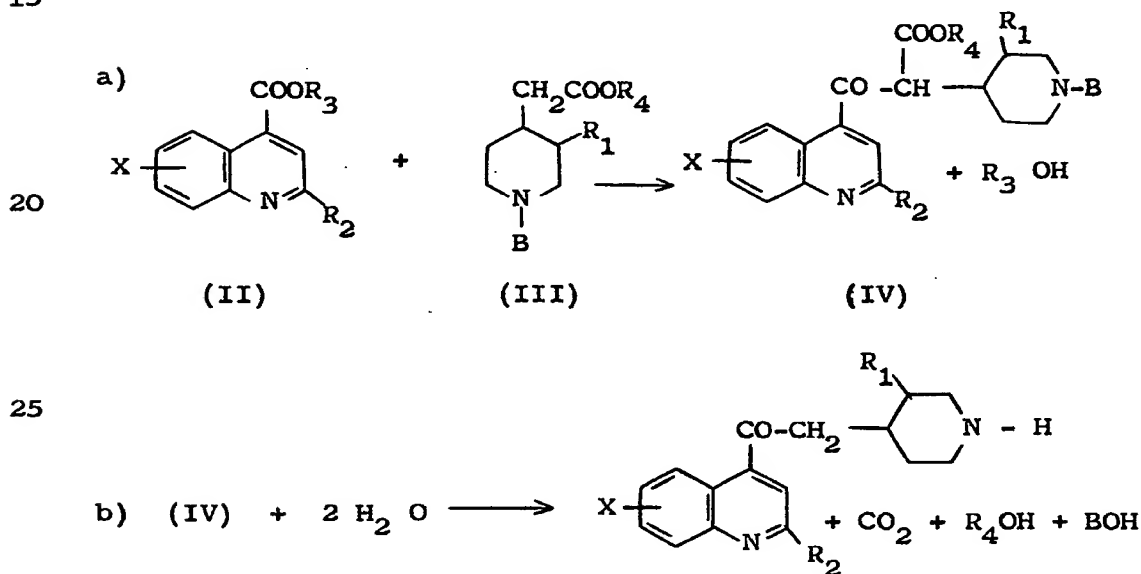
35

métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool ou un diol, par exemple le diéthylèneglycol, à une température comprise entre 100 et 180°C.

5

Les produits de formule générale (I) pour lesquels A représente le groupe CO et R l'atome d'hydrogène peuvent être préparés par condensation d'un ester d'acide quinoléine carboxylique-4 de formule (II) avec un ester d'acide pipéridine-4 acétique de formule (III) puis hydrolyse et décarboxylation du composé de formule (IV) ainsi obtenu, selon le schéma réactionnel suivant :

15



25

30

Dans les formules ci-dessus R₃ et R₄ représentent des groupes alkyle de bas poids moléculaire, par exemple méthyle ou éthyle, et B représente un groupe protecteur de la fonction amine, stable en milieu alcalin anhydre et susceptible d'être éliminé en milieu acide, tels que ceux qui sont décrits par R.A. BOISSONNAS, *Advances in Organic Chemistry* 3, p.159, Interscience (1963). On utilise avanta-

35

geusement le groupe benzoyle ($-B=-CO-C_6H_5$) ou le groupe benzyloxycarbonyle ($-B=-CO-O-CH_2-C_6H_5$).

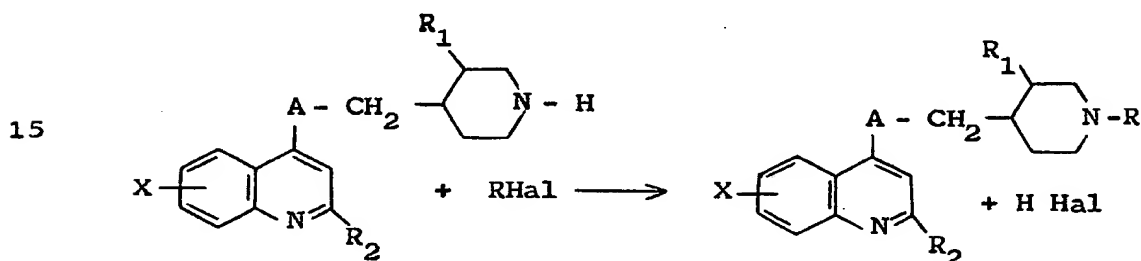
5 Pour réaliser la réaction de condensation a) on fait appel à des procédés connus en soi (cf. "The acetoacetic acid ester condensation", C.R. HAUSER et al., Organic Reactions, vol.1, p.266, WILEY and SONS, 1942). On opère avantageusement en présence d'une base telle qu'un alcoolate (par exemple le tertibutylate de potassium) ou un hydrure métallique (par exemple l'hydrure de sodium ou de potassium), au sein d'un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure ou un autre solvant aprotique (par exemple le tétrahydrofuranne), à 10 une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant utilisé.

15 La réaction d'hydrolyse b) est conduite selon des procédés connus en soi (cf. "Cleavage of β -keto-esters", R.B.WAGNER et H.D. ZOOK, Synthetic Organic Chemistry, p.327, WILEY and SONS, 1953). La méthode la plus courante consiste à chauffer 20 à l'ébullition le produit de formule (IV) dans une solution aqueuse d'un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

Les produits de départ de formule (II) sont facilement 25 accessibles par des méthodes décrites dans la littérature (cf. Quinolines - Heterocyclic compounds - 32, 274, WILEY and SONS, 1977). Il en est de même pour les composé de formule (III) (cf. W.E. DOERING et J.D. CHANCEY J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 586 ; V. PRELOG. Helv. Chim. Acta. 30 1944, 27, 535 ; R.F. BORNE J. Heterocycl. Chem. 1972, 9, 869).

Les composés de formule générale (I) pour lesquels R est un 35 groupe alkyle, alcényle ou arylalkyle peuvent être préparés par action sur les composés correspondants de formule (I) pour lesquels R est un atome d'hydrogène d'un agent alkylant.

Comme agents alkylant on peut citer en particulier les halogénures de formule $R\text{ Hal}$, les sulfates de formule $(R)_2\text{SO}_4$ et les alkyl- ou arylsulfonates de formule ArSO_3R ou $\text{R}'\text{SO}_3\text{R}$, formules dans lesquelles R représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcényle ayant 3 ou 4 atomes de carbone ou un groupe arylalkyle dont la partie alkyle a 1 ou 2 atomes de carbone, Ar représente un groupe aryle et R' représente un groupe alkyle. La réaction peut être schématisée comme suit dans le cas où on utilise comme agent alkylant un halogénure :

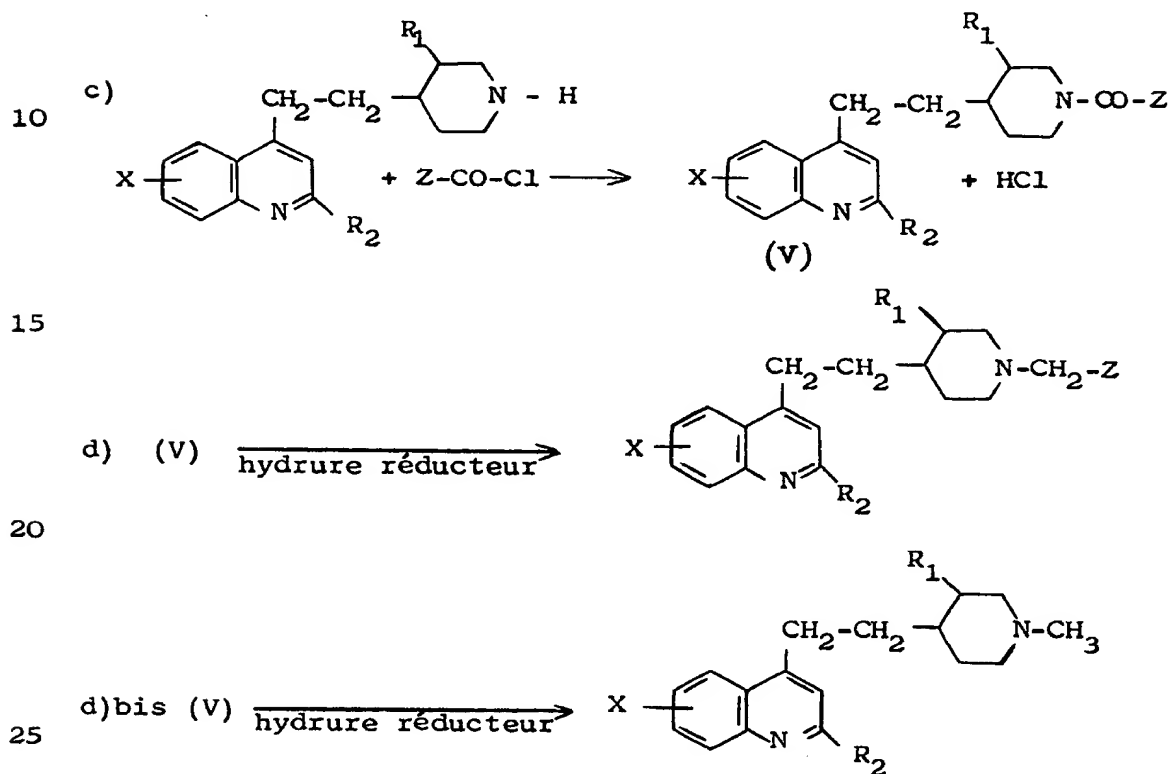


20 La réaction d'alkylation des composés de formule (I) pour, lesquels $R = \text{H}$ au moyen de l'agent alkylant est effectuée selon des procédés connus en soi, tels que ceux décrits par R.B. WAGNER et H.D. ZOOK (Synthetic Organic Chemistry, p.666, J. WILEY and SONS, 1965). On opère avantageusement en présence d'une base organique ou minérale (par exemple le carbonate de sodium ou de potassium), au sein d'un solvant inerte, par exemple le diméthylformamide.

Une variante pour la préparation des produits de formule générale (I) pour lesquels A représente le groupe CH_2 et R un groupe alkyle ou arylalkyle consiste à faire réagir sur les produits de formule (I) correspondants pour lesquels A représente le groupe CH_2 et R l'atome d'hydrogène un chlorure d'acide ou un ester chloroformique de formule

35 $\text{Z} - \text{C}(=\text{O}) - \text{Cl}$, dans laquelle Z représente un groupe alkyle

ayant 1 à 3 atomes de carbone, un groupe aryle, un groupe arylalkyle dont la partie alkyle a un atome de carbone ou un groupe alcoxy bas (par exemple méthoxy ou éthoxy), et à réduire ensuite au moyen d'un hydrure le composé de formule (V) ainsi obtenu, selon le schéma réactionnel suivant :



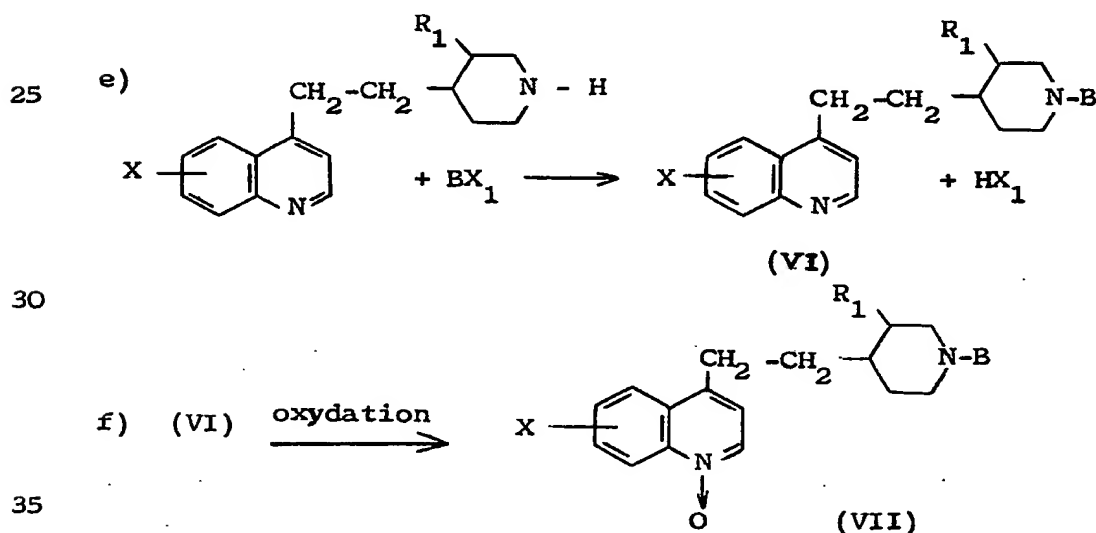
La réaction d) correspond au cas où Z est alkyle, aryle ou arylalkyle, la réaction d)bis au cas où Z est alcoxy bas.

Pour effectuer la réaction c) on utilise des méthodes, connues en soi, qui permettent de transformer une amine secondaire en amide (cas Z = alkyle, aryle ou aralkyle) ou en carbamate (cas Z = alcoxy), par exemple celles décrites par R.B. WAGNER et H.D. ZOOK (Synthetic Organic Chemistry, p. 565 et p. 646, J. WILEY and SONS, 1953). On opère géné-

ralement en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse ou la triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme ou le trichloro-1,1,1 éthane, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

Les réactions d) et d) bis utilisent également des méthodes connues (cf. par exemple R.B. WAGNER et H.D. ZOOK, Synthetic Organic Chemistry, p. 660, J. WILEY and SONS, 1953).
On utilise avantageusement comme hydrure réducteur l'hydrure d'aluminium et de lithium ou d'autres hydrures complexes tels que l'hydrure de sodium et de bis (méthoxy-2 éthoxy) aluminium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther ou un hydrocarbure aromatique.

Les produits de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CH_2 , R l'atome d'hydrogène et R_2 ne représente pas l'atome d'hydrogène peuvent être préparés également à partir des produits correspondants de formule (I) pour lesquels R_2 représente l'atome d'hydrogène, selon le schéma réactionnel suivant en quatre étapes :





15

30

35

Chemistry, 19, p.21, Academic Press, 1971). On utilise
 avantageusement comme agent oxydant des peroxydes tels que
 les acides monoperphthalique, paranitroperbenzoïque ou
 métachloroperbenzoïque, au sein d'un solvant inerte tel
 5 que l'éther, à une température comprise entre 0°C et 25°C.

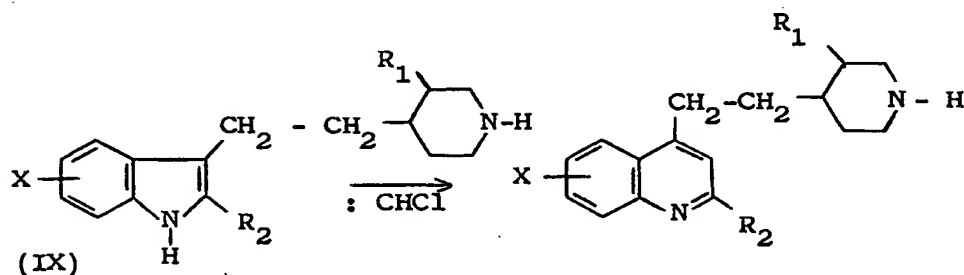
La réaction g) consiste à faire réagir sur le N-oxyde obtenu
 dans l'étape précédente un composé organométallique de
 formule R_2M , dans laquelle R_2 a les mêmes significations
 10 que dans la formule (I) excepté la signification hydrogène
 et M représente un métal alcalin, en particulier le lithium,
 ou le radical $MgHal$, Hal désignant un atome d'halogène, dans
 les conditions décrites par A.R. KATRITZKY et Coll. (même
 référence que ci-dessus, p.308). On opère avantageusement
 15 en présence d'un excès de composé organométallique, au sein
 d'un solvant inerte tel que l'éther, le tétrahydrofurane
 ou un hydrocarbure aromatique, à une température de 0°C à
 25°C.

20 La réaction d'hydrolyse h) est réalisée dans des conditions
 analogues à celles utilisées pour la réaction b).

Les produits de formule générale (I) pour lesquels A repré-
 sente le groupe CH_2 , R l'atome d'hydrogène et R_1 l'atome
 25 d'hydrogène ou un groupe alkyle 1 à 4 C peuvent être pré-
 parés également par réaction du monochlorocarbène : $CHCl$
 sur les dérivés de l'indole de formule (IX), selon le schéma
 réactionnel suivant :

30

35



Dans la formule (IX) ci-dessus R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle 1 à 4 C et X et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- 5 Le monochlorocarbène est préparé "in situ" par action d'une base sur le dichlorométhane, selon des méthodes connues (cf. par exemple H. DOBBS, Chem. Comm. 1965, 56 et J. Org. Chem. 1968, 33, 1093 ; CLOSS, J. Org. Chem. 1961, 26, 2609 et Tetrah. Letters 1976, 3179). On utilise avantageusement
10 comme base le méthyllithium au sein d'un solvant inerte tel que l'éther ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -30°C et $+20^{\circ}\text{C}$.

- 15 Les dérivés indoliques de formule (IX) peuvent être préparés selon des procédés connus (cf. par exemple brevet français 2 334 358, brevet anglais 1 023 781 et J. Org. Chem. 1961, 26, 3368-3371).

- 20 Les composés de formule générale (I) pour lesquels R est l'atome d'hydrogène et R_1 le groupe éthényle (vinyle) et pour lesquels l'atome de carbone du cycle pipéridinique porteur du groupe éthényle R_1 a une configuration donnée, rectus (R) ou sinister (S), peuvent être préparés par chauffage à température supérieure à 50°C , au sein d'un solvant
25 protique ou d'un mélange de solvants protiques, en présence ou en l'absence de formaldéhyde, des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R est l'atome d'hydrogène et R_1 le groupe éthényle et pour lesquels l'atome de carbone du cycle pipéridinique porteur du groupe éthényle R_1 a la
30 configuration inverse, sinister (S) ou rectus (R), partiellement ou totalement salifiés. Le chauffage peut être réalisé en particulier dans un milieu aqueux acide de pH voisin de 6, à une température de 120 à 160°C . Ce chauffage entraîne une isomérisation des composés de départ.
35

Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques, physiques (évaporation, extraction à l'aide d'un solvant, distillation, cristallisation, chromatographie, etc...) ou chimiques (formation de sel et régénération de la base, etc...) afin d'isoler les composés de formule (I) à l'état pur.

Les composés de formule (I) sous forme de base libre peuvent éventuellement être transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant approprié.

Les médicaments de la classe des benzodiazépines sont utilisés comme anticonvulsivants, comme hypnotiques et pour le traitement des états d'anxiété et de divers états psychonévrotiques. La présence de récepteurs spécifiques des benzodiazépines dans les membranes de cerveau de rat a été démontrée [SQUIRES et Coll., Nature, 266, (1977), 732] et le degré d'affinité des benzodiazépines pour ces récepteurs, degré d'affinité mesuré par leur aptitude à déplacer de ses sites de liaison le Diazépam tritié, est en bonne corrélation avec les effets pharmacodynamiques observés chez l'animal et chez l'homme.

Jusqu'à ce jour, en dehors des benzodiazépines, aucun médicament agissant par ailleurs sur le système nerveux central ne s'est montré capable de déplacer, de manière significative, le Diazépam de ses sites de liaison [cf. BRAESTRUP et Coll., Europ. J. Pharmacol. 48, (1978) 26].

Les produits de l'invention, bien que de structure différente de celles des benzodiazépines, déplacent le Diazépam de ses sites de liaison. Ils peuvent donc trouver des applications comme hypnotiques, comme anticonvulsivants, et dans le traitement des états de tension et d'anxiété

résultant de circonstances "stressantes" ou de troubles somatiques liés à des facteurs émotionnels. Ils sont utilisables pour le traitement des états psychonévrotiques se manifestant par des symptômes d'anxiété, d'appréhension, de fatigue, d'agitation ou de dépression.

Les produits de l'invention possèdent d'autre part des propriétés antiarythmiques.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter. Les données relatives aux spectres de résonance magnétique nucléaire (en abrégé : spectres R.M.N.) figurant dans ces exemples concernent la résonance magnétique nucléaire des protons des composés à l'état de base. Pour effectuer les mesures de résonance magnétique nucléaire les composés sont mis en solution dans le chloroforme deutéré.

EXEMPLE 1 : (PIPERIDYL-4)-2 (QUINOLYL-4)-1 ETHANONE

A 11,5 g de quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane sec on ajoute, sous azote, 14 ml d'une suspension à 50 % d'hydruure de potassium dans l'huile. On porte le mélange à douce ébullition puis on ajoute, goutte-à-goutte, une solution de 17,5 g de N-(benzyloxycarbonyl) pipéridine-4 acétate d'éthyle dans 50 ml de tétrahydrofurane sec, et on chauffe au reflux pendant 3 heures.

Après refroidissement, on ajoute 5 ml d'éthanol, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite, reprend le résidu par 400 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique et porte au reflux pendant 18 heures. On lave la solution aqueuse avec 2 fois 100 ml d'éther, l'amène à pH 11 par addition d'hydroxyde de sodium et extrait l'insoluble par 2 fois 100 ml de chloroforme. On lave la solution organique à l'eau et la sèche sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par distillation sous pression

réduite, on obtient 13 g de (pipéridyl-4)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone sous forme d'une huile.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

5 Les déplacements chimiques δ des protons sont les suivants :

- aromatiques δ : 7,6 - 9 ppm
- CH₂ - CO - δ : 3 ppm
- CH₂ - N - δ : 2,6 - 3,2 ppm

10

EXEMPLE 2 : (METHOXY-6 QUINOLYL-4)-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

A 16,8 g de t-butylate de potassium dans 100 ml de tétra-
hydrofurane sec on ajoute 10,6 g de méthoxy-6 quinoléine-
15 carboxylate-4 d'éthyle puis, goutte-à-goutte, une solution
de 15 g de N-(benzyloxycarbonyl) pipéridine-4 acétate
d'éthyle dans 150 ml de tétrahydrofurane sec.

On agite 18 heures à la température ambiante, élimine le
20 solvant par distillation sous pression réduite et reprend
le résidu par 300 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide
chlorhydrique. On porte au reflux 4 heures, lave la solu-
tion aqueuse par 2 fois 100 ml d'éther, l'alcalinise par
addition d'hydroxyde de sodium et extrait par 3 fois 200 ml
25 de chlorure de méthylène. On lave la solution organique à
l'eau, la sèche et l'évapore sous pression réduite. La base
brute obtenue est transformée en chlorhydrate par action de
l'acide chlorhydrique au sein de l'éthanol. On obtient 4 g
de (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone sous
30 forme de dichlorhydrate monohydraté fondant à 160°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

- aromatiques δ : 7,4 - 8,6 ppm
- CH₃O δ : 3,9 ppm
- 35 CH₂-CO δ : 2,9 ppm
- CH₂-N δ : 2,6 - 3 ppm

EXEMPLE 3 : [ETHENYL-3 (R) PIPERIDYL-4 (S)]-2 (METHOXY-6 QUINOLYL-4)-1 ETHANONE

- A 51 g de t-butylate de potassium dans 200 ml de tétrahydrofuranne sec on ajoute, à 0°C, une solution de 34 g de méthoxy-6 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle dans 300 ml de tétrahydrofuranne sec, puis une solution de 52 g de [benzoyl-1 éthényl-3 (R) pipéridyl-4 (S)] acétate d'éthyle dans 300 ml de tétrahydrofuranne sec. On agite le mélange 30 heures à la température ambiante, on amène à sec et reprend le résidu avec 600 ml d'eau. On lave le solution aqueuse à l'éther, la neutralise avec de l'acide acétique et l'extrait avec 4 fois 200 ml de chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, on obtient 70 g de produit que l'on chauffe au reflux pendant 9 heures dans 600 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique. On alcalinise la solution aqueuse et extrait l'insoluble par 4 fois 200 ml de chlorure de méthylène.
- Après évaporation du solvant, on obtient 31 g du produit recherché à l'état de base, base que l'on transforme en chlorhydrate par action de l'acide chlorhydrique au sein de l'acétone. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 10,8 g d'[éthényl-3 (R) pipéridyl-4 (S)]-2 (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 éthanone, sous forme de dichlorhydrate fondant à 200°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

- aromatiques δ : 7,3 - 8,6 ppm
- CH_3O δ : 3,9 ppm
- $\text{C}(\text{H}) = \text{CH}_2$ δ : 6 ppm
- $-\text{CH} = \text{CH}_2$ δ : 5 ppm

- EXEMPLE 4 : (METHYL-3 PIPERIDYL-4)-2 (METHOXY-6 QUINOLYL-4)-1 ETHANONE (isomère trans, racémique).

On opère comme à l'exemple 1, en partant de 12,1 g de méthoxy-6 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 34 ml d'une suspension à 20 % d'hydrure de potassium dans l'huile, et 9,4 g de (benzoyl-1 méthyl-3 pipéridyl-4) acétate d'éthyle (isomère trans). On obtient 3,7 g de (méthyl-3 pipéridyl-4)-2 (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 éthanone (isomère trans) sous forme d'une huile.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

10	aromatiques	δ :	7,2 à 8,8 ppm
	CH ₃ -O	δ :	3,9 ppm
	CH ₃ -	δ :	1 ppm
	-C-CH ₂ - O	δ :	3,1 ppm

15

EXEMPLE 5 : (PHENYL-2 QUINOLYL-4)-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

A une suspension de 27,5 g de t-butylate de potassium dans 215 ml de tétrahydrofurane sec, placée sous atmosphère d'azote et refroidie à 0°C, on ajoute rapidement une solution de 21,2 g de phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 de méthyle dans 50 ml de tétrahydrofurane sec. La température étant maintenue inférieure à +10°C, on introduit lentement en 2 heures une solution de 22,1 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate d'éthyle dans 80 ml de tétrahydrofurane sec. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 20 heures à température ambiante, puis on amène à sec par évaporation du solvant. Le résidu est chauffé au reflux pendant 18 heures dans 650 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique.

30

Après refroidissement, la solution obtenue est filtrée et le filtrat extrait par 2 fois 250 ml d'éther. La solution aqueuse résiduelle est concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est extrait par 500 ml de méthanol chaud et la solution d'extraction est filtrée. Le filtrat, après évaporation du méthanol, fournit 13,8 g de dichlorhydrate

35

de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone fondant à 259°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

5 aromatiques δ : 7,3 - 8,2 ppm
 -CH₂N et CH₂CO δ : 2,2 - 3,2 ppm

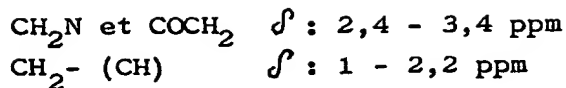
EXEMPLE 6 : [(FLUORO-4 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

10

A 250 ml de tétrahydrofuranne sec, sous atmosphère d'azote, on ajoute lentement, par portions, 12 g d'hydruure de sodium sous forme d'une suspension à 50 % dans l'huile de vaseline. La température étant maintenue vers 20°C, on introduit rapidement une solution de 15 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate d'éthyle et de 16 g de (fluoro-4 phényl)-2 quino-
15 léinecarboxylate-4 d'éthyle dans 250 ml de tétrahydrofuranne sec. La suspension obtenue est laissée 15 heures à température ambiante, puis chauffée pendant 6 heures au
20 reflux. Le mélange réactionnel est évaporé à sec, le résidu est repris par 100 ml de chlorure de méthylène, et on amène de nouveau à sec. Au résidu obtenu on ajoute très lentement 300 ml d'une solution aqueuse 11N d'acide chlorhydrique et le mélange final est chauffé pendant 15 heures au reflux.
25 La solution aqueuse obtenue est extraite par 2 fois 500 ml d'éther. La solution aqueuse résiduelle est alcalinisée au moyen d'une solution aqueuse 11N d'hydroxyde de sodium, puis extraite par 2 fois 300 ml de chlorure de méthylène. Après évaporation du chlorure de méthylène, on obtient 17,8 g de
30 [(fluoro-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, dont le fumarate, formé par action de l'acide fumarique au sein de l'éthanol, fond à 206°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

35 aromatiques δ : 7 - 8,4 ppm

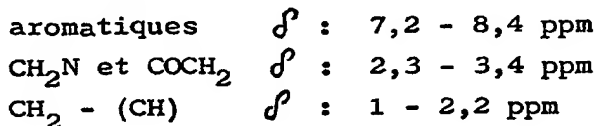


5 EXEMPLE 7 : [(CHLORO-4 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

On opère comme dans l'exemple 6, en partant de 22 g d'hydrure de sodium (suspension à 50 % dans l'huile), 29,7 g de (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 de méthyle et 26,1 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle. On obtient finalement 22,2 g de [(chloro-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone dont le monométhanesulfonate, formé par action de l'acide méthanesulfonique au sein de l'éthanol, fond à 170°C.

15

Spectre R.M.N. du produit obtenu :



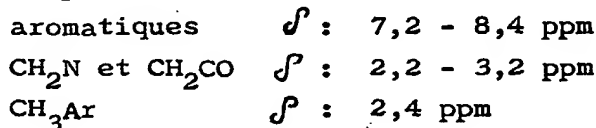
20

EXEMPLE 8 : [(METHYL-4 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

On opère comme à l'exemple 2, mais en partant de 16,8 g de t-butylate de potassium, 13,7 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate d'éthyle et 14,5 g de (méthyl-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle. On obtient 15,2 g de [(méthyl-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, dont le dichlorhydrate fond au-dessus de 260°C.

30

Spectre R.M.N. du produit obtenu :



35

EXEMPLE 9 : [(METHOXY-4 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

On opère comme dans l'exemple 2, en partant de 28,5 g de t-butylate de potassium, 25 g de (méthoxy-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 de méthyle et 22,2 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle.

5

On obtient 21,6 g de [(méthoxy-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, dont le dichlorhydrate fond au-dessus de 260°C.

10 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

Aromatiques	δ :	6,9 - 8,4 ppm
CH ₂ N et COCH ₂	δ :	2,4 - 3,4 ppm
CH ₃ O	δ :	3,8 ppm

15 EXEMPLE 10 : (CHLORO-7 PHENYL-2 QUINOLYL-4)-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

On opère comme à l'exemple 6, mais en partant de 24 g d'hydrure de sodium (suspension à 50 % dans l'huile), 26,1 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate d'éthyle et 31,1 g de chloro-7 phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle. On obtient 28,5 g de (chloro-7 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone dont le monométhanesulfonate, formé par action de l'acide méthanesulfonique au sein de l'éthanol, fond à 220°C.

25

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques	δ :	7,2 - 8,2 ppm
CH ₂ N et CH ₂ CO	δ :	2,5 - 3,2 ppm

30

EXEMPLE 11 : [ETHENYL-3 (R) PIPERIDYL-4 (S)]-2 (PHENYL-2 QUINOLYL-4)-1 ETHANONE

On opère comme dans l'exemple 2, en partant de 39,9 g de t-butylate de potassium, 30,8 g de phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 de méthyle et 35,4 g de [benzoyl-1 éthényl-

35

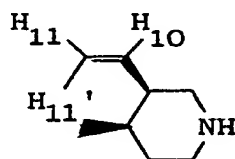
3 (R) pipéridyl-4 (S)] acétate d'éthyle. On obtient finalement 8 g d'[éthényl-3 (R) pipéridyl-4 (S)]-2 (phényl-2 quinolyl-4)-1 éthanone sous forme de dichlorhydrate qui fond à 210°C.

5

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

COCH_2 δ : 3 ppm

10



$\delta_{\text{H}_{10}}$: 6,2 ppm

$\delta_{\text{H}_{11}'}$: 5 ppm

15 EXEMPLE 12 : [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE

On porte à 180°C pendant 2 heures un mélange de 13 g de (pipéridyl-4)-2 (quinolyl-4)-1 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 1, et de 10 ml d'hydrate d'hydrazine à 98 % dans 150 ml de diéthylène glycol. Après refroidissement, on ajoute 15 g d'hydroxyde de sodium en pastilles et porte à 180°C pendant 18 heures. On dilue le mélange réactionnel à l'eau, l'extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche et l'évapore sous pression réduite. On obtient 10 g du produit recherché, que l'on transforme en chlorhydrate par action de l'acide chlorhydrique au sein de l'éthanol. On obtient 7,2 g de [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, sous forme de dichlorhydrate monohydraté fondant à 210°C.

30

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques δ : 7,2 - 8,6 ppm

N-CH₂ δ : 2,6 - 3,1 ppm

Ar-CH₂ δ : 3,1 ppm

35

EXEMPLE 13 : METHOXY-6 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE

On opère comme à l'exemple 12, en partant de 43,2 g de (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 2, 23,2 d'hydrate d'hydrazine à 98 % et 25,3 g d'hydroxyde de potassium dans 228 ml de diéthylène glycol. On obtient 40,8 g de méthoxy-6 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, dont le dichlorhydrate fond à 234°C.

10

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques δ : 7,1 - 8,1 ppmCH₃O δ : 3,9 ppmCH₂Ar et CH₂N δ : 2,2 - 3,2 ppm

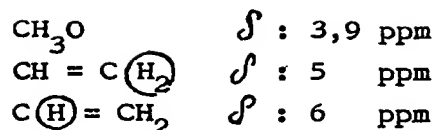
15

EXEMPLE 14 : METHOXY-6 { [ETHENYL-3 (R) PIPERIDYL-4 (R)]-2 ETHYL } -4 QUINOLEINE.

On porte à 180°C pendant 15 minutes une solution de 21 g d'[éthényl-3 (R) pipéridyl-4 (S)]-2 (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 3, et de 20 ml d'hydrate d'hydrazine à 98 % dans 200 ml de diéthylène glycol. On refroidit à 60°C, introduit 15 g d'hydroxyde de sodium en pastilles et porte à 180°C pendant 2 heures. On dilue avec 500 ml d'eau et extrait avec 3 fois 200 ml de chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et l'évapore à sec sous pression réduite. On obtient 18 g d'une huile, que l'on soumet à l'action de l'acide chlorhydrique au sein de l'éthanol. On obtient ainsi 2,5 g de méthoxy-6 { [éthényl-3 (R) pipéridyl-4 (R)]-2 éthyl } -4 quinoléine, sous forme de dichlorhydrate monohydraté fondant à 200°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques δ : 7 - 8,6 ppmAr-CH₂ et CH₂-N δ : 3 ppm



5 EXEMPLE 15 : METHOXY-6 [(METHYL-3 PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE (isomère trans, racémique)

On opère comme à l'exemple 14, en partant de 3,7 g de (méthyl-3 pipéridyl-4)-2 (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 éthanone (isomère trans, racémique), préparée comme indiqué à l'exem-
 10 ple 4, 3,7 g d'hydrate d'hydrazine à 98 % et 3,7 g d'hydroxyde de sodium dans 37 ml de diéthylène glycol. On obtient 1,7 g de méthoxy-6 [(méthyl-3 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine (isomère trans), dont le fumarate acide, préparé
 15 par action de l'acide fumarique au sein de l'éthanol, fond à 224°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

	aromatiques	δ : 7 à 8,6 ppm
20	Ar-CH ₂ et CH ₂ -N	δ : 3 ppm
	CH ₃ O	δ : 3,9 ppm
	CH ₃	δ : 0,95 ppm

25 EXEMPLE 16 : PHENYL-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE

On opère comme à l'exemple 14, en partant de 63,3 g de (phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 5, 29,3 g d'hydrate d'hydrazine à 98 % et 32 g d'hydroxyde de potassium dans 300 ml de diéthyl-
 30 lèneglycol. On obtient 53,6 g de phényl-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme de monochlorhydrate fondant à 219°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

35	aromatiques	δ : 7,3 - 8,3 ppm
	CH ₂ Ar et CH ₂ -N	δ : 2,2 - 3,2 ppm

EXEMPLE 17 : (CHLORO-4 PHENYL)-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4
QUINOLEINE

On opère comme à l'exemple 14, en partant de 6 g de [(chloro-
5 4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, préparée
comme indiqué à l'exemple 7, 2,5 g d'hydrate d'hydrazine à
98 % et 2,73 g d'hydroxyde de potassium dans 25 ml de dié-
thylène glycol. On obtient 2,1 g de (chloro-4 phényl)-2
[(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme de monochlor-
10 hydrate, qui fond au-dessus de 260°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques δ : 7,3 - 8,2 ppm

CH₂Ar et N-CH₂ δ : 2,2 - 3,4 ppm

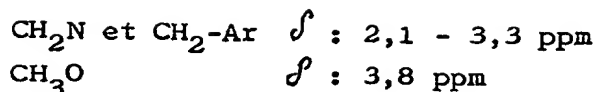
15

EXEMPLE 18 : (METHOXY-4 PHENYL)-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4
QUINOLEINE

A 10,8 g de [(méthoxy-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)
20 -2 éthanone préparée comme indiqué à l'exemple 9, en solu-
tion dans 50 ml de diéthylène glycol, on ajoute 5,2 g
d'hydrate d'hydrazine à 98 % et on chauffe le milieu réac-
tionnel pendant 30 minutes à 160°C. La température est
ensuite ramenée à 120°C puis on introduit, en une fois,
25 5,6 g d'hydroxyde de potassium en pastilles. Le mélange est
ensuite chauffé pendant 20 heures à 160°C, puis versé dans
450 ml d'eau. On extrait par 240 ml de chloroforme. La phase
chloroformique est lavée par 250 ml d'eau, séchée sur sulfate
de magnésium, puis concentrée. Le résidu est traité par une
30 solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. On obtient
7,1 g de (méthoxy-4 phényl)-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4
quinoléine sous forme de monochlorhydrate fondant au-dessus
de 260°C.

35 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

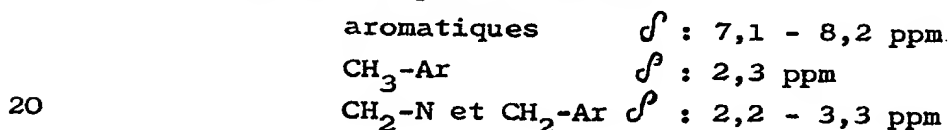
aromatiques δ : 6,8 - 8,2 ppm



5 EXEMPLE 19 : (METHYL-4 PHENYL)-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE

On procède comme dans l'exemple 18, en partant de 20 g de [(méthyl-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 8, 5,6 g d'hydrate d'hydrazine et 2,4 g d'hydroxyde de sodium en solution dans 200 ml de diéthylène glycol. On obtient, après acidification du résidu par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, 6,2 g de (méthyl-4 phényl)-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme de monochlorhydrate fondant à 252°C.

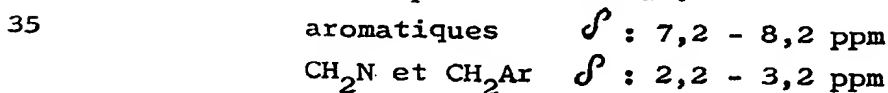
Spectre R.M.N. du produit obtenu :



EXEMPLE 20 : CHLORO-7 PHENYL-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE

On opère comme à l'exemple 18, en partant de 13,5 g de (chloro-7 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone préparée comme indiqué à l'exemple 10, 6 g d'hydrate d'hydrazine à 98 % et 2,4 g d'hydroxyde de sodium dans 200 ml de diéthylène glycol. On obtient 4,5 g de chloro-7 phényl-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, dont le monochlorhydrate, formé par action de l'acide chlorhydrique dans l'isopropanol, fond à 195°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :



EXEMPLE 21 : [(METHYL-4 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1 [(PHENYL-2 ETHYL)-1 PIPERIDYL-4]-2 ETHANONE

A une solution de 1,72 g de [(méthyl-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 8, dans 25 ml de diméthylformamide, on ajoute 3,45 g de carbonate de potassium et 1,39 g de bromure de phényl-2 éthyle. La suspension, bien agitée, est chauffée pendant 5 heures à 60°C, puis versée dans 1 litre d'eau glacée. L'huile qui relargue est décantée, lavée à l'eau, puis on ajoute 100 ml d'éther et 100 ml d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis à l'acétone. On obtient 2 g de [(méthyl-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 [(phényl-2 éthyl)-1 pipéridyl-4]-2 éthanone sous forme de dichlorhydrate fondant à 195°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

	aromatiques	δ : 7 - 8,3 ppm
20	CH ₃ Ar	δ : 2,4 ppm
	CH ₂ N et CH ₂ CO	δ : 2,2 - 3,2 ppm

EXEMPLE 22 : {[(PHENYL-2 ETHYL)-1 PIPERIDYL-4]-2 ETHYL}-4 PHENYL-2 QUINOLEINE

25

On opère comme à l'exemple 21, en partant de 9,3 g de monochlorhydrate de phényl-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, préparé comme indiqué à l'exemple 16, 7,3 g de bromure de phényl-2 éthyle et 18,1 g de carbonate de potassium, en suspension dans 130 ml de diméthylformamide. On obtient 8,3 g de {[(phényl-2 éthyl)-1 pipéridyl-4]-2 éthyl}-4 phényl-2 quinoléine fondant à 80°C.

35 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

	aromatiques	δ : 7,1 - 8,2 ppm
	CH ₂ N et CH ₂ Ar	δ : 2,4 - 3,8 ppm


 $\delta : 7,2 \text{ ppm}$

EXEMPLE 23 : [(METHYL-1 PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 PHENYL-2 QUINOLÉINE.

5

5 g d'hydrure d'aluminium et de lithium sont introduits progressivement, par portions, dans 200 ml de tétrahydrofuranne sec, sous atmosphère d'azote. La suspension obtenue est refroidie à 0°C, puis on ajoute, goutte-à-goutte, une solution de 20 g d'[(éthoxycarbonyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine dans 200 ml de tétrahydrofuranne, la température du mélange réactionnel étant maintenue au-dessous de 30°C. Après 4 heures de contact à la température ambiante, on introduit très lentement et successivement 5,85 ml d'eau, 4,3 ml d'une solution aqueuse 5N d'hydroxyde de sodium, puis 19,5 ml d'eau. Les produits minéraux sont séparés par filtration et lavés par 2 fois 30 ml de chlorure de méthylène. Les filtrats sont rassemblés, séchés sur sulfate de magnésium, puis évaporés à sec. Le résidu obtenu, qui est constitué par le produit recherché, est acidifié par la quantité équivalente d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. On obtient 11,1 g de [(méthyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine sous forme de monochlorhydrate fondant à 206°C.

25

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques $\delta : 7,3 - 8,6 \text{ ppm}$

CH_2N et CH_2Ar $\delta : 2,6 - 3,6 \text{ ppm}$

CH_3N $\delta : 2,7 \text{ ppm}$

30

L'[(éthoxycarbonyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 phényl-2 quinoléine est préparée comme suit :

Une solution de 15,6 g de phényl-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, préparée comme indiqué à l'exemple 16, dans 200 ml de chloroforme est traitée sous agitation par 200 ml

10 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

35 aromatiques δ : 6,8 - 8,2 ppm
CH₂N et CH₂Ar δ : 2,1 - 3,3 ppm

Le [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-3 indole peut être préparé comme indiqué dans le brevet français 2 334 358.

EXEMPLE 25 : METHOXY-6 PHENYL-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4
5 QUINOLEINE

A 75 ml d'une solution 1,9 M de phényl lithium dans un mélange à 70 % de benzène et 30 % d'éther, agitée sous atmosphère d'azote et refroidie à 0°C, on ajoute, goutte-à-
10 goutte, une solution de 5 g de méthoxy-6 [(benzoyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine-N-oxyde dans 240 ml de tétrahydrofurane sec. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 4 heures à température ambiante, puis versé dans un mélange de 300 ml d'eau glacée et de 150 ml d'une
15 solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique.

La phase aqueuse, séparée par décantation, est lavée deux fois par 100 ml de chloroforme, puis alcalinisée par 150 ml d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium.

20

La suspension huileuse obtenue est extraite deux fois par 100 ml de chloroforme. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 100 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées par élimination du chloroforme.

25 On obtient 4,6 g d'une huile, qu'on dissout dans 100 ml d'une solution aqueuse 5N d'acide chlorhydrique. La solution obtenue est chauffée au reflux pendant 15 heures, puis extraite par 2 fois 50 ml d'éther. La solution aqueuse résiduelle est alcalinisée au moyen d'une solution aqueuse 11N d'hydroxyde
30 de sodium puis extraite par 2 fois 50 ml de chlorure de méthylène. L'extrait, séché sur sulfate de magnésium, est concentré par élimination du chlorure de méthylène et le résidu est fixé sur une colonne de silice. On élue ensuite au moyen d'un mélange chloroforme-diéthylamine 90/10.

35

On obtient ainsi 1,5 g de méthoxy-6 phényl-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, dont le monochlorhydrate fond à 210°C.

5 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques δ : 7,2 - 8,2 ppm (m)

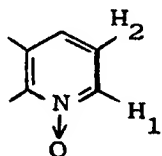
CH₃O δ : 3,9 ppm (s)

CH₂Ar et CH₂N δ : 2,2 - 3,3 ppm (m)

10 Le méthoxy-6 [(benzoyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine-N-oxyde, produit de départ, est préparé de la manière suivante :

A une solution de 7,9 g de méthoxy-6 [(benzoyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine dans 45 ml de méthanol, agitée et refroidie à 10°C, on ajoute rapidement 269 ml d'une solution 0,09 M d'acide monoperphtalique dans l'éther (préparée selon VOGEL - Textbook of practical organic chemistry, 1978, 307). Après quatre heures à température ambiante, on ajoute encore 20 ml de la même solution d'acide monoperphtalique, puis on maintient l'agitation pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est ensuite alcalinisé par 100 ml d'une solution aqueuse 0,7 N d'hydroxyde de sodium. La phase organique, décantée, est à nouveau lavée par 100 ml d'une solution 0,5 N d'hydroxyde de sodium, séchée, puis concentrée. Le résidu obtenu fournit, après recristallisation dans le cyclehexane, 5,1 g de méthoxy-6 [(benzoyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine-N-oxyde fondant à 138°C.

30 Spectre R.M.N. du produit obtenu :



δ : 9,2 ppm

δ : 8,4 ppm

CH₃-O-

δ : 4 ppm

La méthoxy-6 [(benzoyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quino-
léine est préparée de la manière suivante :

A une suspension agitée de 20,7 g de dichlorhydrate de
5 méthoxy-6 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, préparé
comme indiqué à l'exemple 13, dans 150 ml de trichloro-1,1,
1 éthane, on ajoute, en 1/2 heure, 18,2 g de triéthylamine.
On refroidit au bain de glace et introduit, en 1/2 heure,
8,5 g de chlorure de benzoyle, puis on agite à la tempéra-
10 ture ambiante pendant 15 heures. Le mélange réactionnel
est versé dans 1500 ml d'eau et la phase organique, séparée
par décantation, est lavée successivement par 500 ml d'une
solution aqueuse 1 N d'hydroxyde de sodium, 100 ml d'eau,
100 ml d'une solution aqueuse à 5 % d'acide acétique puis
15 3 fois par 100 ml d'eau. La phase organique est ensuite
séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée par élimi-
nation du solvant.

On obtient ainsi 15,7 g de [(benzoyl-1 pipéridyl-4)-2
20 éthyl]-4 méthoxy-6 quinoléine sous forme d'une huile.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

	aromatiques	δ : 6,8 - 8,2 ppm
	CH ₃ O	δ : 3,9 ppm
25	CH ₂ -N-CO 	δ : 4 ppm

EXEMPLE 26 : METHOXY-6 { [ETHENYL-3 (S) PIPERIDYL-4 (R)]-2
ETHYL }-4 QUINOLEINE.

30 On dissout 5 g de méthoxy-6 { [éthényl-3 (R) pipéridyl-4(R)]-2
éthyl }-4 quinoléine, préparée comme indiqué à l'exemple 14,
dans 400 ml d'eau et on amène le pH à 6 par addition d'une
solution aqueuse 2 N d'acide chlorhydrique.

35 On chauffe la solution obtenue en autoclave à 160°C pendant
24 heures, puis on l'alcalinise par addition de carbonate

de sodium et extrait par 4 fois 150 ml de chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de sodium et l'évapore sous pression réduite. On obtient ainsi 5 g d'une huile que l'on traite par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

On obtient de cette manière 1,6 g de méthoxy-6 { [éthényl-3 (S) pipéridyl-4 (R)] -2 éthyl } -4 quinoléine, sous forme de dichlorhydrate monohydraté fondant à 206°C.

10

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

	aromatiques	δ :	7,1 - 8,6 ppm
	CH_3O	δ :	3,9 ppm
	$\text{C}(\text{H}) = \text{CH}_2$	δ :	5,4 ppm
15	$\text{CH} = \text{C}(\text{H}_2)$	δ :	5 ppm
	$\text{Ar}-\text{CH}_2-$	δ :	3 ppm

EXEMPLE 27 : (METHYL-6 PHENYL-2 QUINOLYL-4)-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

20

On opère comme dans l'exemple 6, en partant de 17,6 g d'hydruure de sodium (suspension à 50 % dans l'huile de vaseline), de 22,3 g de méthyl-6 phényl-2 quinoléine-carboxylate-4 de méthyle et de 21 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle. On obtient finalement 24,5 g de (méthyl-6 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, dont le chlorhydrate fond au-dessus de 260°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

30	aromatiques	δ :	7,2 - 8,1 ppm
	CH_2N et CH_2CO	δ :	2,4 - 3,1 ppm
	CH_3Ar	δ :	2,4 ppm

EXEMPLE 28 : METHYL-6 PHENYL-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE

35

On opère comme indiqué à l'exemple 18, sauf que l'on chauffe

4 heures à 160°C au lieu de 20 heures et que l'on part de la quantité de (méthyl-6 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone équivalant à 12,6 g du chlorhydrate correspondant, 6,2 g d'hydrate d'hydrazine à 80 % et 5,6 g d'hydroxyde de sodium en pastilles dans 50 ml de diéthylène-glycol. On obtient, après recristallisation dans l'éthanol, 7,1 g de méthyl-6 phényl-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quino-
 5 léine sous forme de monochlorhydrate fondant à 223°C.

10 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques	δ : 7,1 - 8,2 ppm
CH ₂ N et CH ₂ Ar	δ : 2,3 - 3,3 ppm

EXEMPLE 29 : [(CHLORO-2 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPERIDYL-
 15 4)-2 ETHANONE

On opère comme à l'exemple 6, en partant de 27 g d'hydrure de sodium (suspension à 50 % dans l'huile de vaseline), de 36,7 g de (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 de
 20 méthyle et de 32,1 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle. On obtient finalement 39,2 g de [(chloro-2 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, dont le chlorhydrate fond à 246°C.

25 Spectre R.M.N. du produit obtenu :

aromatiques	δ : 7,1 - 8,4 ppm
CH ₂ N et CH ₂ CO	δ : 2,3 - 3,1 ppm

EXEMPLE 30 : (CHLORO-2 PHENYL)-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4
 30 QUINOLEINE

On opère comme à l'exemple 28, en partant de la quantité de [(chloro-2 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 étha-
 none équivalent à 17,1 g du chlorhydrate correspondant,
 35 8 g d'hydrate d'hydrazine à 80 % et 7,1 g d'hydroxyde de potassium en pastilles dans 65 ml de diéthylène glycol. On obtient 9 g de (chloro-2 phényl)-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4

quinoléine, dont le fumarate fond à 210°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

	aromatiques	δ :	7,1 - 8,2 ppm
5	CH ₂ N et CH ₂ Ar	δ :	2,2 - 3,2 ppm

EXEMPLE 31 : (METHYL-3 PIPERIDYL-4)-2 (METHOXY-6 QUINOLYL-4)-1 ETHANONE (ISOMERE CIS, RACEMIQUE)

- 10 On opère comme dans l'exemple 6, en partant de 3,7 g de méthoxy-6 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, de 3,6 g d'une suspension d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile et de 3 g de (benzoyl-1 méthyl-3 pipéridyl-4) acétate d'éthyle (isomère cis). On obtient 1,8 g de (méthyl-3 pipéridyl-4)-2
15 (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 éthanone (isomère cis), sous forme d'une huile.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

	CH ₃ O	δ :	3,9 ppm
20	-C-CH ₂ - O	δ :	2,9 ppm
	-CH ₃	δ :	1 ppm

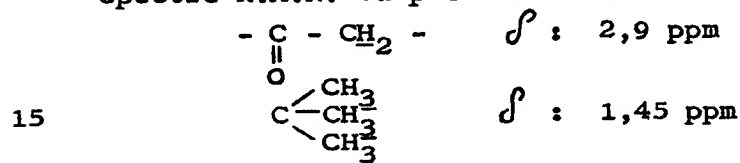
25 EXEMPLE 32 : METHOXY-6 [(METHYL-3 PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE (ISOMERE CIS, RACEMIQUE)

- 30 On opère comme à l'exemple 14, en partant de 11 g de (méthyl-3 pipéridyl-4)-2 (méthoxy-6 quinolyl-4)-1 éthanone (isomère cis), préparée comme indiqué à l'exemple 31, de 11 g d'hydrate d'hydrazine à 98 % et de 11 g d'hydroxyde de sodium dans 110 ml de diéthylène glycol. On obtient 2,6 g de méthoxy-6 [(méthyl-3 pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine, sous forme de fumarate acide dihydraté fondant à 120°C.

EXEMPLE 33 : [(DIMETHYL-1,1 ETHYL)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPE-
RIDYL-4)-2 ETHANONE

En opérant d'une manière analogue à celle de l'exemple 1
à partir de 2,75 g de (diméthyl-1,1 éthyl)-2 quinoléine-
carboxylate-4 d'éthyle, 2,33 g de benzoyl-1 pipéridine-4
acétate de méthyle et 5,4 g d'hydrure de potassium à 20 %
dans l'huile, dans 50 ml de tétrahydrofurane, on obtient
1,7 g de [(diméthyl-1,1 éthyl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-
4)-2 éthanone sous forme d'une huile.

Spectre R.M.N. du produit obtenu :



protons quinoléiniques

	H ₅ et H ₈	: δ : 8,1 ppm
20	H ₃	: δ : 7,6 ppm
	H ₆	: δ : 7,7 ppm
	H ₇	: δ : 7,5 ppm

EXEMPLE 34 : (DIMETHYL-1,1 ETHYL)-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-
4 QUINOLEINE

En opérant d'une manière analogue à celle de l'exemple 18
à partir de 1,75 g de [(diméthyl-1,1 éthyl)-2 quinolyl-4]-1
(pipéridyl-4)-2 éthanone, 2 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 %
et 1,3 g d'hydroxyde de potassium, on obtient 0,65 g de
chlorhydrate de (diméthyl-1,1 éthyl)-2 [(pipéridyl-4)-2
éthyl]-4 quinoléine, qui fond à 221°C.

EXEMPLE 35 : [(CHLORO-3 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPERIDYL-
4)-2 ETHANONE

- On opère comme dans l'exemple 6, en partant de 19,8 g d'hydruure de sodium (suspension à 50 % dans l'huile), 27 g de (chloro-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 de méthyle et 23,7 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle.
- 5 On obtient 13,1 g de [(chloro-3 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, sous forme de méthanesulfonate qui fond à 210°C.

10 EXEMPLE 36 : (CHLORO-3 PHENYL)-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLEINE

- On opère comme dans l'exemple 18, en partant de 11,9 g de [(chloro-3 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthane-
none préparée comme indiqué à l'exemple 35, 4,96 g d'hydrate
15 d'hydrazine à 80 % et 5,42 g d'hydroxyde de potassium dans 50 ml de diéthylène glycol. On obtient 7,2 g de (chloro-3 phényl)-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine sous forme de monochlorhydrate fondant à 169°C.

20 EXEMPLE 37 : [(PYRIDYL-4)-2 QUINOLYL-4]-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

- A 200 ml de tétrahydrofuranne sec, sous atmosphère d'azote, on ajoute lentement 30 ml d'une suspension à 20 % d'hydruure
25 de potassium dans l'huile. On introduit ensuite une solution de 15 g de (pyridyl-4)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle dans 20 ml de tétrahydrofuranne sec, puis on ajoute lentement en deux heures une solution de 13 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle dans 60 ml de
30 tétrahydrofuranne sec. On agite deux heures à température ambiante. On ajoute ensuite 30 ml d'éthanol, puis 10 ml d'eau et on évapore sous pression réduite. Le résidu est repris par 200 ml d'une solution aqueuse 5 N d'acide chlorhydrique et on chauffe au reflux pendant 12 heures. On
35 extrait la phase aqueuse par 3 fois 300 ml d'éther, puis l'alcalinise avec 150 ml d'une solution aqueuse 10 N

d'hydroxyde de sodium, et extrait par 3 fois 500 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par distillation sous pression réduite on obtient 9 g de produit brut. Ce produit est mis en solution dans l'éthanol et transformé, par addition d'une solution 5,8 N d'acide chlorhydrique dans l'éther, en dichlorhydrate de [(pyridyl-4)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, qui fond au-dessus de 250°C.

10

EXEMPLE 38 : [(TRIFLUOROMETHYL-3 PHENYL)-2 QUINOLYL-4]-1
(PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

On opère comme à l'exemple 37, en partant de 10,6 g de (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 7,8 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle, et 18 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 8 g de [(trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone.

20

Spectre R.M.N. du produit obtenu :

protons du noyau aromatique	δ : 7,4 - 8,4 ppm
CO - $\underline{\text{CH}}_2$	δ : 2,9 ppm

25 EXEMPLE 39 : (CHLORO-6 PHENYL-2 QUINOLYL-4)-1 (PIPERIDYL-4)-2 ETHANONE

On opère comme à l'exemple 37, en partant de 12,2 g de chloro-6 phényl-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 8,25 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle et 18 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 20 % dans l'huile. On obtient 8,1 g de base brute, que l'on transforme en chlorhydrate, au sein de l'acétone, par addition d'une solution 4,3 N d'acide chlorhydrique dans l'éther. On obtient 6,5 g de monochlorhydrate de (chloro-6 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, qui fond au-dessus de 260°C.

EXEMPLE 40 : (PIPERIDYL-4)-2 [(PYRIDYL-2)-2 QUINOLYL-4]-1
ETHANONE

A 200 ml de tétrahydrofurane sec, sous atmosphère d'azote,
5 on ajoute lentement 29 ml d'une suspension à 20 % d'hydrure
de potassium dans l'huile. On introduit ensuite une solu-
tion de 16,6 g de (pyridyl-2)-2 quinoléinecarboxylate-4
d'éthyle dans 20 ml de tétrahydrofurane sec, puis on
ajoute lentement en quatre heures une solution de 13 g de
10 (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle dans 100 ml de
tétrahydrofurane sec. On agite une heure à température
ambiante. On ajoute ensuite 50 ml d'éthanol, puis 250 ml
d'eau et évapore sous pression réduite. Le résidu brun est
repris par 200 ml d'une solution aqueuse 12 N d'acide
15 chlorhydrique et on chauffe au reflux pendant 12 heures.
La solution acide est diluée par 300 ml d'eau, puis lavée
par 2 fois 500 ml d'éther. Après évaporation de la phase
aqueuse sous pression réduite, on obtient 28,8 g d'un
mélange de chlorhydrate de la (pipéridyl-4)-2 [(pyridyl-2)-2
20 quinolyl -4]-1 éthanone, de chlorhydrates des acides (pyri-
dyl-2)-2 quinoléinecarboxylique-4 et pipéridyl-4 acétique,
et de chlorure de potassium. Ce mélange sera utilisé tel
quel à l'exemple 45.

25 EXEMPLE 41 : (PIPERIDYL-4)-2 [(THIENYL-2)-2 QUINOLYL-4]-1
ETHANONE

On opère comme à l'exemple 37, en partant de 21,3 g de
(thiényl-2)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle, 16,2 g
30 de (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétate de méthyle et 37 ml d'une
suspension à 20 % d'hydrure de potassium dans l'huile. On
obtient 17,7 g de [(thiényl-2)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)
-2 éthanone brute, sous forme d'une huile.

35 EXEMPLE 42 : [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 (PYRIDYL-4)-2
QUINOLEINE.

On chauffe à 180°C, pendant 15 minutes, un mélange de 6 g de [(pyridyl-4)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 37, et de 6 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 30 ml de diéthylène glycol. On
5 refroidit à 50°C, puis on ajoute 6 g d'hydroxyde de potassium en pastilles et on chauffe à 180°C pendant deux heures. Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, et extrait par 4 fois 400 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par deux fois 500 ml d'eau,
10 séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est fixé sur une colonne de 150 g de silice, et on élue avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1. On isole ainsi 3,1 g de [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 (pyridyl-4)-2 quinoléine. Ce composé est mis en solution
15 dans l'acétone et transformé, par addition d'une solution 6 N d'acide chlorhydrique dans l'éther, en son monochlorhydrate. Ce dernier présente, après recristallisation dans l'éthanol, un point de fusion de 224°C.

20 EXEMPLE 43 : [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 (TRIFLUOROMETHYL-3 PHENYL)-2 QUINOLEINE

On chauffe à 180°C, pendant 20 minutes, un mélange de 6 g de [(trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)
25 -2 éthanone, préparée comme indiqué à l'exemple 38, et de 6 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 25 ml de diéthylène glycol. On refroidit à 60°C, puis on ajoute 6 g d'hydroxyde de potassium en pastilles et on chauffe à 180°C pendant deux heures. Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et extrait par 3 fois 400 ml d'acétate
30 d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 fois 500 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 5,5 g de [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléine que l'on
35 transforme, au sein de l'acétone, en monochlorhydrate par addition d'une solution 6 N d'acide chlorhydrique dans l'éther. Ce monochlorhydrate présente un point de fusion de

220°C.

EXEMPLE 44 : CHLORO-6 PHENYL-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4
QUINOLEINE

5

On opère comme à l'exemple 42, en partant de 5,3 g de
(chloro-6 phényl-2 quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone,
préparée selon l'exemple 39, 2,3 ml d'hydrate d'hydrazine
à 85 % et 3 g d'hydroxyde de potassium. On obtient 5,2 g
10 de produit brut, qui sont fixés sur une colonne de 50 g de
silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthyl-
amine 9/1, on isole 2,2 g de chloro-6 phényl-2 [(pipéridyl-
4)-2 éthyl]-4 quinoléine. Ce composé est dissous dans
l'acétone et transformé, par addition d'une solution
15 d'acide chlorhydrique dans l'éther, en son monochlorhydrate
qui fond à 256°C.

EXEMPLE 45 : [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 (PYRIDYL-2)-2
QUINOLEINE

20

On procède comme à l'exemple 42, en partant de 16 g du
mélange contenant la (pipéridyl-4)-2 [(pyridyl-2)-2
quinolyl-4]-1 éthanone préparé selon l'exemple 40, 11,8 ml
d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 13,8 g d'hydroxyde de
25 potassium. On obtient 14 g de produit brut, qui sont absor-
bés sur une colonne de 500 g de silice. Après élution avec
un mélange toluène-diéthylamine-méthanol 8/1/1, on isole
8,2 g de [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 (pyridyl-2)-2 quino-
léine, que l'on transforme, au sein de l'isopropanol, en
30 son monochlorhydrate par addition d'une solution 4,5 N
d'acide chlorhydrique dans l'éther. Ce monochlorhydrate
présente un point de fusion de 211°C.

EXEMPLE 46 : [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 (THIENYL-2)-2
35 QUINOLEINE

On procède comme à l'exemple 42, en partant de 17,7 g de

(pipéridyl-4)-2 [(thiényl-2)-2 quinolyl-4]-1 éthanone préparée selon l'exemple 41, 9,4 ml d'hydrate d'hydrazine à 85 % et 9 g d'hydroxyde de potassium. Le temps de chauffage à 180°C est porté à 6 heures après introduction de l'hydroxyde de potassium. On isole 16,5 g de produit brut que l'on fixe sur une colonne contenant 800 g de silice. Après élution avec un mélange chloroforme-diéthylamine 9/1 on isole 9,6 g de [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 (thiény-2)-2 quinoléine, que l'on transforme, au sein de l'acétone, en son monochlorhydrate qui fond à 259°C.

EXEMPLE 47 : (FLUORO-4 PHENYL)-2 [(PIPERIDYL-4)-2 ETHYL]-4 QUINOLÉINE

A 8 g de [(fluoro-4 phényl)-2 quinolyl-4]-1 (pipéridyl-4)-2 éthanone dans 180 ml d'eau, on ajoute 32 g de poudre de zinc, puis on coule en 3 heures 70 ml d'une solution aqueuse 12 N d'acide chlorhydrique. On laisse 12 heures sous agitation, puis on ajoute 10 g de zinc. On coule à nouveau, en 2 heures, 20 ml d'une solution aqueuse 12 N d'acide chlorhydrique, puis on agite pendant 2 heures. Le zinc est alors éliminé par filtration et lavé par de l'eau tiède. Le filtrat est refroidi, alcalinisé par addition de carbonate de potassium. L'insoluble est filtré, lavé par 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse basique est extraite par 3 fois 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Le résidu est fixé sur une colonne de 480 g de silice, et on élue avec un mélange chloroforme-^{cyclohexane}-diéthylamine 50/40/10. On isole ainsi 1,5 g de (fluoro-4 phényl)-2 [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-4 quinoléine. Ce composé est mis en solution dans l'acétone et est transformé, par addition d'une solution 6 N d'acide chlorhydrique dans l'éther, en son monochlorhydrate fondant à 161°C.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5 I - AFFINITE POUR LES SITES RECEPTEURS CEREBRAUX DES
BENZODIAZEPINES

Cette affinité est mesurée par l'aptitude des produits à
déplacer le Diazépan tritié (³H Diazépan) de son site de
10 liaison et est exprimée par une valeur K_i, en micromoles
(μM), qui est calculée par la formule :

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{C}{K_D}}$$

15

dans laquelle C représente la concentration de ³H Diazépan,
K_D une constante d'affinité égale à 2,74 μM et IC₅₀ la
concentration nécessaire pour obtenir une inhibition de
20 50 % de la liaison du ³H Diazépan.

Les produits ont été testés selon le protocole de MOHLER
et coll. Life Science, 1977, 20, 2101. On a obtenu les
résultats suivants :

	Produits	K_i (μM)	Produits	K_i (μM)
5	Exemple 6	8	Exemple 25	11
	Exemple 7	4,5	Exemple 24	13
	Exemple 5	0,5	Exemple 3	16
	Exemple 11	2	Exemple 14	5
	Exemple 9	5	Exemple 22	0,5
10	Exemple 8	1,6	Exemple 36	0,6
	Exemple 18	1,3	Exemple 37	4,5
	Exemple 17	0,4	Exemple 42	0,16
	Exemple 16	0,2	Exemple 43	4
	Exemple 19	0,6	Exemple 44	0,37
15	Exemple 13	7	Exemple 45	0,02
	Exemple 23	0,1	Exemple 47	0,16

20 II - ACTIVITE ANTIARYTHMIQUE

L'activité antiarythmique des composés de la présente invention a été démontrée à l'aide du test à l'aconitine chez le rat.

25

Le principe de la technique repose sur le temps d'induction des arythmies ventriculaires provoquées par l'aconitine en perfusion lente chez le rat. Une substance antiarythmique retarde l'apparition des arythmies et le délai est proportionnel à l'activité de la molécule.

30

On utilise des groupes de 5 rats mâles. Une anesthésie individuelle est réalisée (uréthane 10 % : 1 g/kg/ip) pour permettre une cathétérisation de la veine du pénis. L'électrocardiogramme est enregistré. Au temps T = 0 la substance

35 étudiée est injectée sous forme d'une solution aqueuse, à

raison de 2,5 ml de solution par kg en 30 secondes. Au temps $T = 90$ secondes, soit 1 minute après la fin de l'injection, l'aconitine est perfusée à raison de 20 $\mu\text{g/l}$ minute, jusqu'à l'apparition d'extra systoles supra-ventriculaires. Le temps de perfusion de l'aconitine est noté.

On exprime les résultats en DE_{50} , dose en mg/kg qui, par rapport aux animaux témoins, augmente de 50 % le temps de perfusion de l'aconitine.

10

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

15

Produits	DE_{50} mg/kg (i.v.)
Exemple 16	1,3
Exemple 14	5
Exemple 26	2,6

20

PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

25

Les toxicités aiguës des composés selon l'invention ont été déterminées chez la souris mâle CD_1 (Charles RIVER) par voie orale. Les DL_{50} ont été calculés, après 3 jours d'observation, par la méthode cumulative de J.J. REED et H. MUENCH. (Amer. J. Hyg. 1938, 27, 493).

30

Les composés se comportent comme des substances relativement peu toxiques chez la souris, puisque les DL_{50} des composés se situent entre 200 et 1000 mg/kg.

35

UTILISATION THERAPEUTIQUE

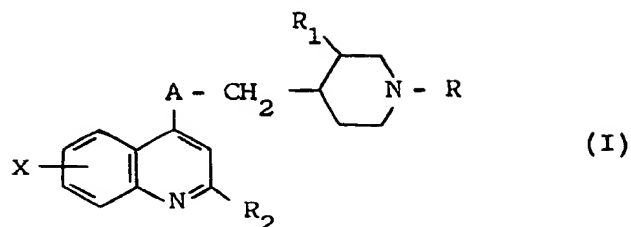
Les composés de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement
5 acceptables peuvent être utilisés en thérapeutique humaine,
sous forme de comprimés, capsules, gélules, suppositoires,
solutions ingérables ou injectables, etc... comme antia-
rythmiques, hypnotiques, anticonvulsivants et pour le
traitement des états d'anxiété et de divers états psycho-
10 névrotiques.

La posologie dépend des effets recherchés et de la voie
d'administration utilisée. Par exemple, par voie orale,
elle peut être comprise entre 5 et 250 mg de substance
15 active par jour, avec des doses unitaires allant de 1 à
50 mg.

Revendications de brevet

1. Composés de formule générale :

5



10

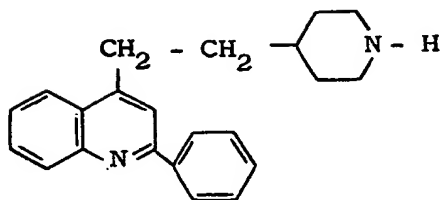
dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle 1 à 4 C, un groupe alcényle 3 ou 4 C, ou un groupe arylalkyle dont la partie alkyle a un ou deux atomes de carbone, R_1 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle 1 à 4 C ou un groupe alcényle 2 à 4 C, R_2 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle 1 à 4 C, un groupe arylalkyle dont la partie alkyle a 1 ou 2 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe pyridyle, un groupe thiényle, ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle, alcoxy et alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, le groupe trifluorométhyle, le groupe nitro, le groupe amino et le groupe amino substitué par un ou deux groupes alkyle 1 à 2 C, X est fixé en position 5, 6, 7 ou 8 sur le cycle de la quinoléine et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio ayant 1 à 4 C, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro ou un groupe amino, ce dernier étant éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle 1 à 2 C, et A représente un groupe CO ou CH_2 , leurs diastéréoisomères, racémiques et énantiomères, et leurs sels d'addition avec les acides minéraux et organiques.

30

2. Composés selon la revendication 1 dans lesquels R_2 est un groupe phényle ou phényle substitué.

3. Composé selon la revendication 2 de formule :

5

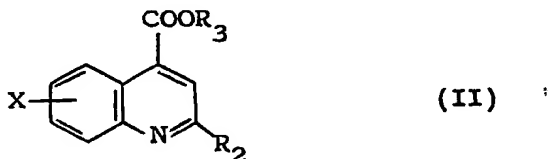


et ses sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels A représente le groupe CH_2 , caractérisé en ce que l'on réduit les composés selon la revendication 1 correspondants pour lesquels A représente le groupe CO.

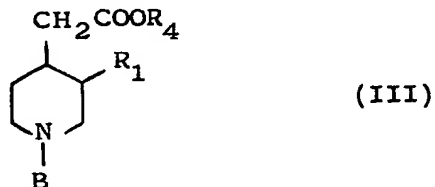
5. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels A représente le groupe CO et R l'atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on condense un ester d'acide quinoléinecarboxylique-4 de formule :

25



dans laquelle R_3 représente un groupe alkyle de bas poids moléculaire, avec un ester d'acide pipéridine-4 acétique de formule :

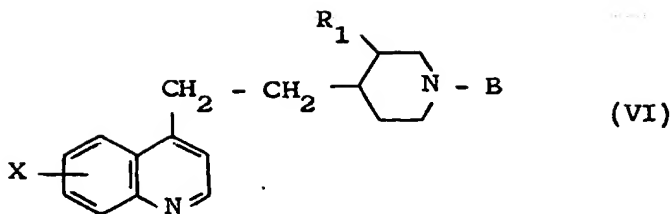
30



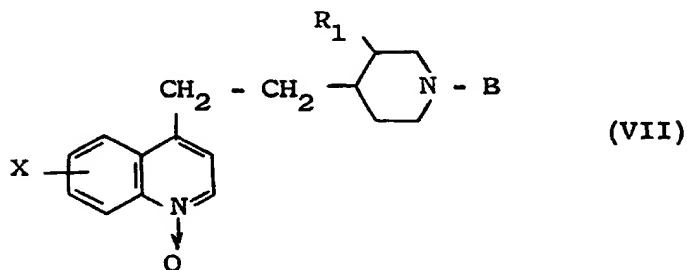
35

dans laquelle R_4 représente un groupe alkyle de bas poids moléculaire et B un groupe protecteur de la fonction amine, et hydrolyse le produit de condensation ainsi obtenu.

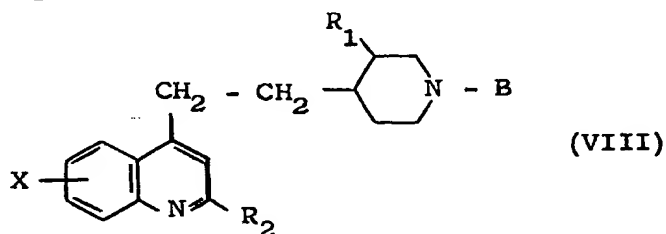
- 5 6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels R est un groupe alkyle, alcényle ou arylalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés selon la revendication 1 correspondants pour lesquels R est un atome d'hydrogène avec un agent alkylant.
- 10 7. Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels A est un groupe CH_2 et R un groupe alkyle ou arylalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés selon la revendication 1 correspondants pour
- 15 15 lesquels A est un groupe CH_2 et R un atome d'hydrogène avec un composé de formule $Z - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}} - Cl$, Z étant un groupe alkyle
- 20 1 à 3 C, un groupe aryle, un groupe arylalkyle dont la partie alkyle a un atome de carbone ou un groupe alcoxy bas, et réduit ensuite au moyen d'un hydrure le composé ainsi obtenu.
- 25 8. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels A représente le groupe CH_2 , R l'atome d'hydrogène et R_2 est autre que l'atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir les composés selon la revendication 1 correspondants pour lesquels A représente le groupe CH_2 , R l'atome d'hydrogène et R_2 l'atome d'hydrogène avec un composé permettant le remplacement de l'atome
- 30 d'hydrogène fixé sur l'azote du cycle pipéridinique par un groupe B, stable en présence de composés organométalliques et susceptible d'être éliminé en milieu acide, en ce que l'on oxyde le composé de formule :



ainsi obtenu, en ce que l'on fait réagir le composé de formule :



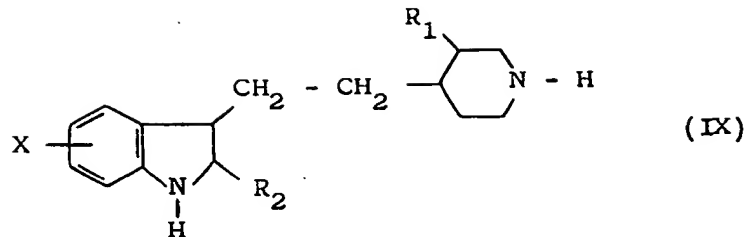
ainsi obtenu avec un composé organométallique de formule R_2M dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I) de la revendication 1 excepté la signification hydrogène et M représente un métal alcalin ou le radical $MgHal$, Hal désignant un atome d'halogène, et en ce que l'on hydrolyse le composé de formule :



ainsi obtenu.

9. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels A est CH_2 , R est l'atome d'hydrogène et R_1 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle 1 à 4 C, caractérisé en ce que l'on fait réagir le monochlorocarbène : $CHCl$ sur un dérivé de l'indole de formule :

35



10 dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle 1-4 C et X et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) de la revendication 1.

15 10. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 pour lesquels R est l'atome d'hydrogène et R_1 le groupe vinyle et pour lesquels l'atome de carbone du cycle pipéridinique porteur du groupe R_1 a une configuration donnée, rectus ou sinister, caractérisé en ce que l'on chauffe, à température supérieure à 50°C, au sein d'un solvant protique ou d'un mélange de solvants protiques, en présence ou en l'absence de formaldéhyde, les composés selon la revendication 1 correspondants pour lesquels R est l'atome d'hydrogène, R_1 est le groupe vinyle et l'atome de carbone du cycle pipéridinique porteur du groupe R_1 a la configuration sinister ou rectus, partiellement ou totalement salifiés.

25

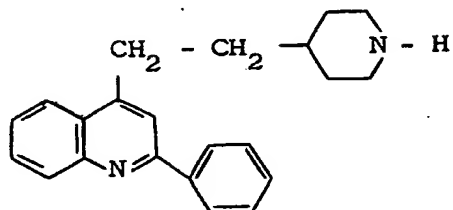
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le chauffage est effectué à une température de 120 à 160°C dans un milieu aqueux acide, de pH voisin de 6.

30 12. Médicament, particulièrement utile comme antiarythmique, hypnotique, anticonvulsivant et pour le traitement des états psychonévrotiques et des états d'anxiété, caractérisé en ce qu'il contient, en tant que principe actif, un produit tel que défini dans chacune des revendications 1 et 2.

35

13. Médicament selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il contient, comme principe actif, le composé de formule :

5



10

ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 0031753

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
	FR - A - 2 354 771 (SOCIETE D'ETUDES ET D'EXPLOITATION DE MARQUES MAR-PHA) * En entier * --	1,4,7, 12	C 07 D 401/06 401/14 409/14 A 61 K 31/47// C 07 D 211/34
	FR - A - 2 177 511 (J. HANNART et al.) * En entier * ----	1,6, 12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 401/06 401/14 409/14
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons
			&: membre de la même famille, document correspondant
X Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye	Date d'achèvement de la recherche 24-03-1981	Examineur ALLARD	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.